



33^{ème} Congrès National de la Société
Tunisienne de Pathologie Infectieuse
9-10-11 Mai 2024 Hôtel Le Russelior
Hammamet



Activité in vitro de l'association amoxicilline- acide clavulanique et céfixime sur les entérobactéries productrices de BLSE responsables d'infections urinaires en pédiatrie

M. Dammak^{1*}, S. Mezghani Maalej¹, F. Charfi², S. Ben Ameer², A. Hammami¹, N. Ben Ayed¹, H. Karray¹

1: Laboratoire de Microbiologie, CHU Habib Bourguiba, Sfax

2: Service de Pédiatrie A, CHU Hédi Chaker, Sfax



Introduction

- Infection bactérienne la plus fréquente chez l'enfant
prévalence \approx 7% chez l'enfant < 2 ans
- Entérobactéries : ***Escherichia coli***
- Augmentation de la proportion des entérobactéries productrices de β -lactamase a spectre élargi (E-BLSE) notamment *E. coli* → Problème thérapeutique
prévalence E-BLSE : 5 à 14 % selon les études
9 à 16% de 2012 à 2022 aux services de pédiatrie de Sfax

Madhi F et al, Infectious Disease Now 2023


Lignieres G et al, Plos ONE 2021

Huang L, et al ; Frontiers in Microbiology 2022

Lisette A et al ; Journal of pediatric urology 2021

Alberici I, et al ; Eur J Pediatr 2021

Introduction




ELSEVIER
MASSON

Reçu le :
20 novembre 2014
Accepté le :
24 mars 2015
Disponible en ligne
28 avril 2015

Recommandations

Prise en charge des infections urinaires de l'enfant. Recommandations du groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la Société française de pédiatrie et de la Société de pathologie infectieuse de langue française



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en

Review

Antimicrobial treatment of urinary tract infections in children

Fouad Madhi^{a,b,c}, Alexis Rybak^{b,d}, Romain Basmaci^{b,e}, Anne-Sophie Romain^{b,f},
Andréas Werner^{b,g,p}, Sandra Biscardi^{b,h}, François Dubos^{b,i}, Albert Faye^{b,j},
Emmanuel Grimprel^{b,k}, Josette Raymond^{b,l}, Barbara Ros^{b,m}, Robert Cohen^{a,b,n,o,*}

Infectious Diseases Now 53 (2023) 104786

Tableau II

Relais antibiotique dans les pyélonéphrites en fonction de l'antibiogramme.

Sensibilité aux antibiotiques	Antibiotique préférentiel	Commentaires
Ampicilline S	Amoxicilline	Choix préférentiel en cas d'infection à entérocoque et à <i>Proteus mirabilis</i> sensible. Pour <i>E. coli</i> , même si les souches sont sensibles, les CMI sont élevées (CMI modale 4) et les paramètres pharmacocinétiques-pharmacodynamiques médiocres (< 20 % du temps au dessus de la CMI) [8]. De ce fait, pour cette espèce l'amoxicilline ne devrait être prescrite qu'en relais de traitement par voie parentérale
Ampicilline R Cotrimoxazole S	Cotrimoxazole	Contre-indiqué avant l'âge de 1 mois
Cotrimoxazole R Céfixime S	Céfixime	AMM après 6 mois mais pas de risque particulier identifié avant cet âge
Cotrimoxazole R Céfixime R Ciprofloxacine S	Ciprofloxacine	À utiliser si la souche n'est pas résistante à l'acide nalidixique : un traitement d'une durée totale de 7 j est alors envisageable. Si la souche est résistante à l'acide nalidixique, cette option n'est à envisager qu'en l'absence d'autre alternative orale et en relais de traitement d'un traitement par voie parentérale
Cotrimoxazole R Céfixime R Ciprofloxacine R	Association amoxicilline-acide clavulanique + céfixime	Uniquement après étude de la synergie in vitro et une CMI du céfixime en présence d'acide clavulanique < 1 mg/L
Cotrimoxazole R Céfixime R Ciprofloxacine R Céfixime-acide clavulanique avec CMI > 1 mg	Témocilline (IV) ^a Céfoxitine (IV) Pipé-Tazo (IV) Pénèmes (IV) Aminosides (IV) ^b	En fonction de la sensibilité in vitro

S : sensible ; R : résistant ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; IV : voie intraveineuse ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; AMM : autorisation de mise sur le marché.

^a La témocilline n'est pas disponible en France hors ATU.

^b Un traitement de 5 j par aminosides pourrait être envisagé si la souche est sensible. Il aurait l'avantage de pouvoir être administré en ambulatoire [21].

RESEARCH ARTICLE

Relay oral therapy in febrile urinary tract infections caused by extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: A French multicenter study

Gabriel Lignieres¹, André Birgy², Camille Jung³, Stéphane Bonacorsi², Corinne Levy^{3,4,5,6}, François Angoulvant^{4,7}, Emmanuel Grimprel^{4,8}, Marie Aliette Dommergues^{4,9}, Yves Gillet^{4,10}, Irina Craiu^{4,11}, Alexis Rybak^{4,12}, Loic De Pontual^{4,13}, François Dubos^{4,14}, Emmanuel Cixous^{4,15}, Vincent Gajdos^{4,16}, Didier Pinquier^{4,17}, Isabelle Andriantahina¹⁸, Valérie Soussan-Banini¹⁹, Emilie Georget²⁰, Elise Launay^{4,21}, Olivier Vignaud^{4,22}, Robert Cohen^{4,5,6,23}, Fouad Madhi^{1,4,6*}



Check for

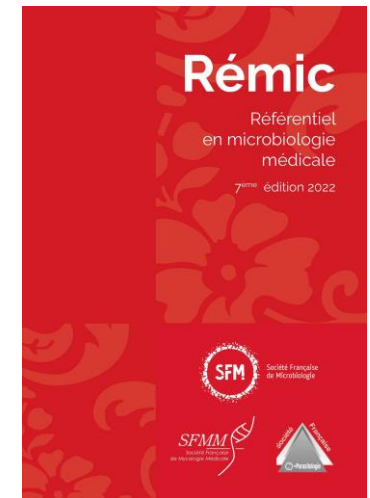
- Etude rétrospective multicentrique (2014-2017)
- 199 Enfants < 18 ans ; infection urinaire E-BLSE
- *E. coli* (90,5%) , *Klebsiella sp* (9,5%)
- Sensibilité globale à amoxicilline-acide clavulanique+céfixime : 97,6%
- Récidive : 4,5%.

Objectif

Evaluer l'efficacité in vitro de l'association amoxicilline- acide clavulanique + céfixime sur les entérobactéries BLSE responsables d'infection urinaire de l'enfant

Matériel et méthodes

- **Étude rétrospective** menée au laboratoire de Microbiologie du CHU Habib Bourguiba de Sfax.
- **51 souches d'entérobactéries productrices de BLSE isolée entre 2022 et 2023 et responsables d'infections urinaires en milieu pédiatrique.**
- **Diagnostic d'infection urinaire:**
 - Clinique
 - ECBU (REMIC)
- **Identification bactérienne :**
 - milieu d'orientation (Chromogène)
 - Api 20^E
 - Vitek



Matériel et méthodes

➤ Etude de la sensibilité aux antibiotiques : normes du CA-SFM

• Méthode de diffusion des disques:

La présence de BLSE: méthode qualitative : synergie entre un disque de céfotaxime, ceftazidime, céfépime et un disque contenant de l'acide clavulanique/amoxicilline-acide clavulanique distants de 30 mm.

• Concentrations minimales inhibitrices (CMI): E-test (Bio-mérieux)

Amoxicilline-acide clavulanique et du céfixime :

Antibiotique	Concentrations critiques (mg/L)	
	S ≤	R >
Amoxicilline-acide clavulanique	8	8
céfixime	1	1



Matériel et méthodes

➤ Evaluation de l'activité de l'association amoxicilline-acide clavulanique + céfixime

- ❑ Concentrations minimales inhibitrices de l'AMC+ céfixime (double bandelette E-test)

1

Synergie si CMI (AMC+ céfixime) \leq 1 mg/L

- ❑ FIC index (concentration fraction inhibitrice)

2

$$\frac{\text{CMI (AMC+Céfixime)}}{\text{CMI AMC}} + \frac{\text{CMI (AMC+Céfixime)}}{\text{CMI Céfixime}}$$

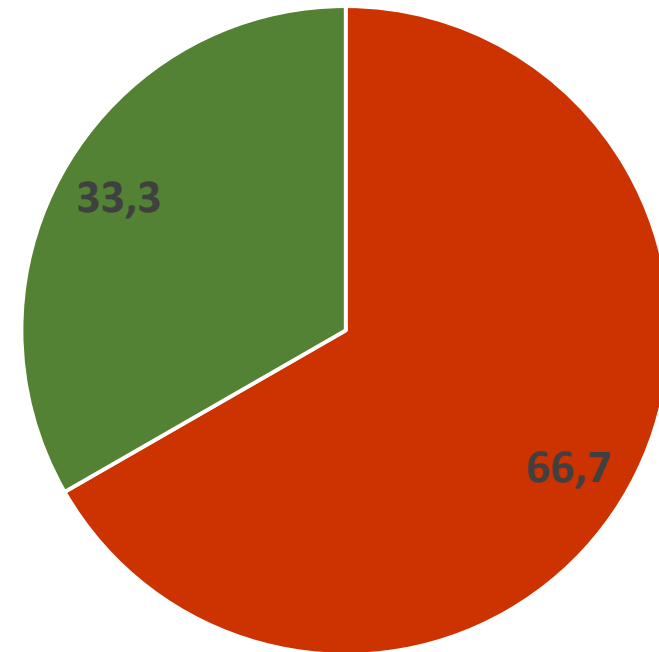
FIC Index	Interprétation
$\leq 0,5$	Synergie
$> 0,5$ et ≤ 1	Additive
> 1 et ≤ 2	Indifférence
> 2	antagonisme

Résultats

➤ 51 souches d'entérobactéries productrices de BLSE

Age: 2 mois à 14 ans

Sexe: (20 filles et 31 garçons)

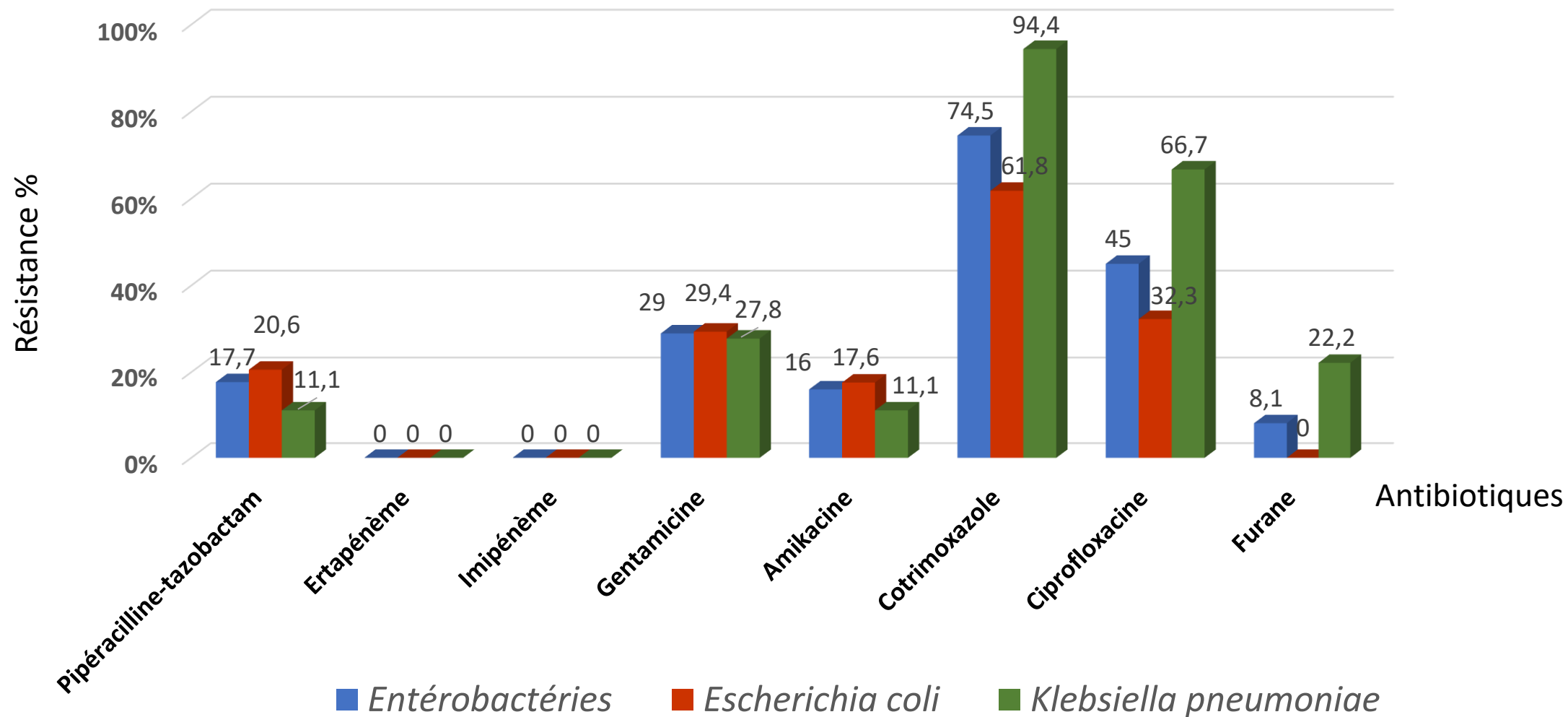


■ *Escherichia coli* ■ *Klebsiella pneumoniae*

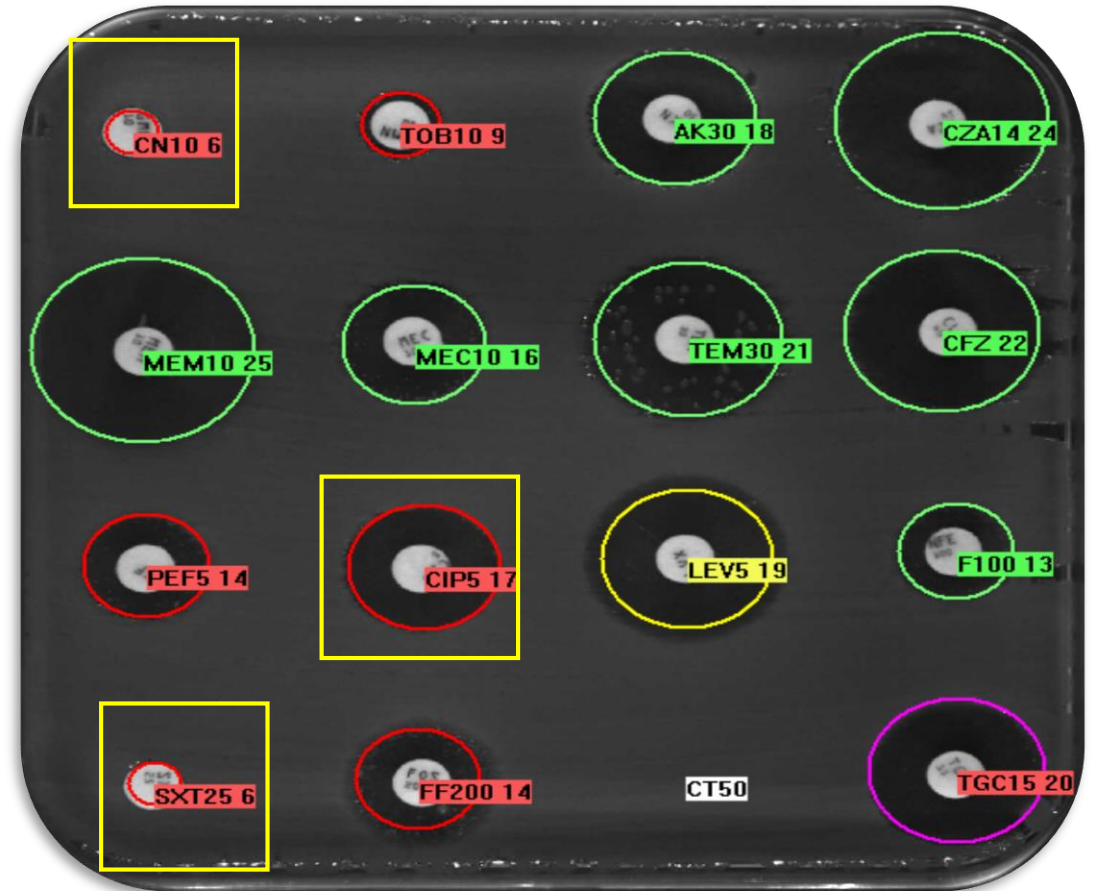
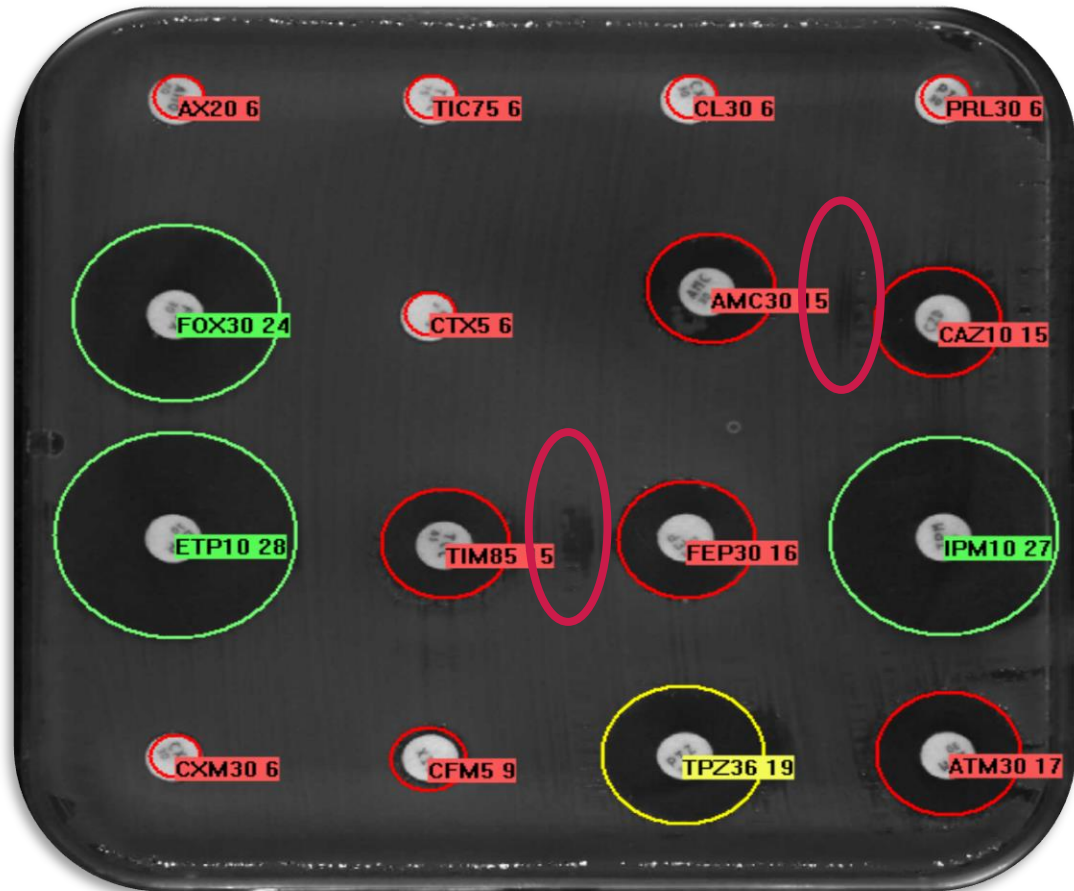
Figure 1 : Répartition des germes isolés

Résultats

Résistance aux antibiotiques des entérobactéries

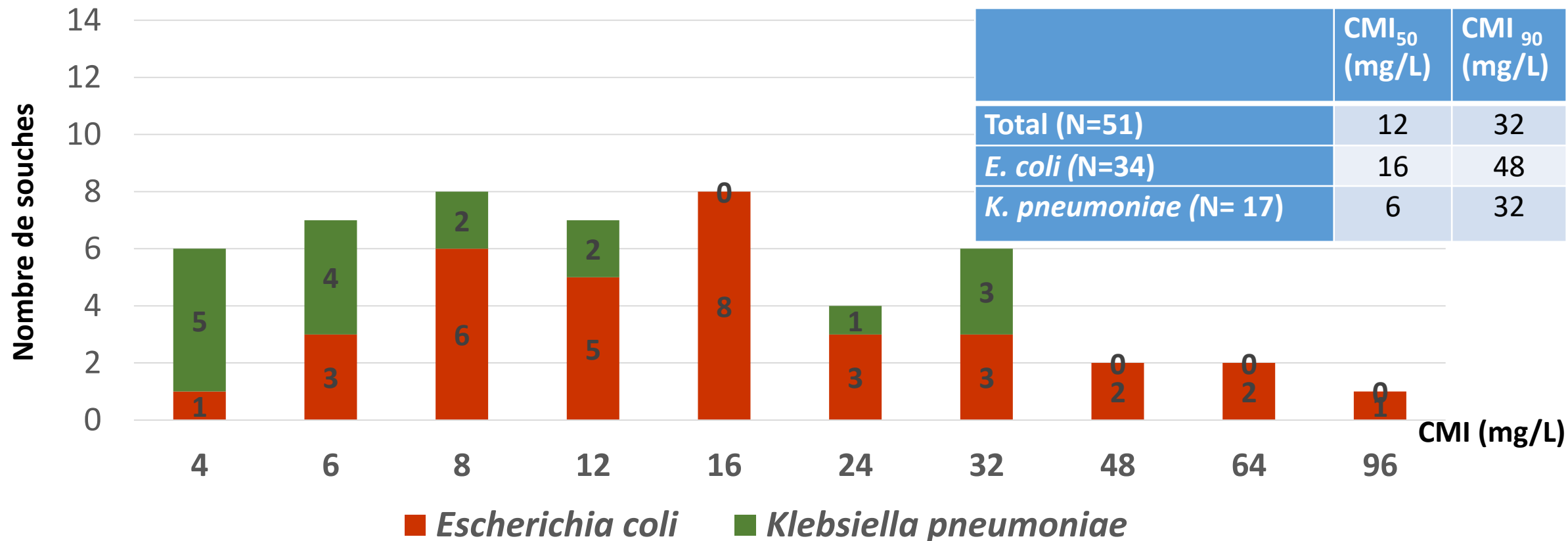


E-BLSE



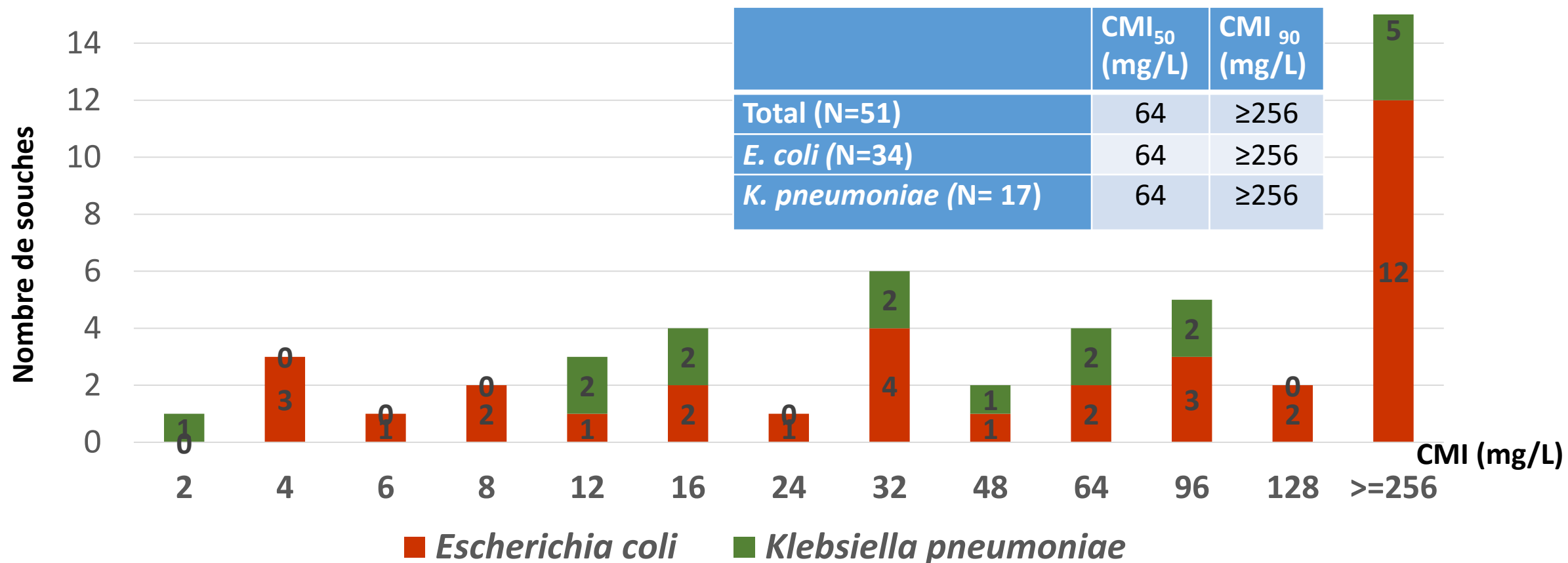
Résultats

➤ Distribution des CMI de l'amoxicilline-acide clavulanique



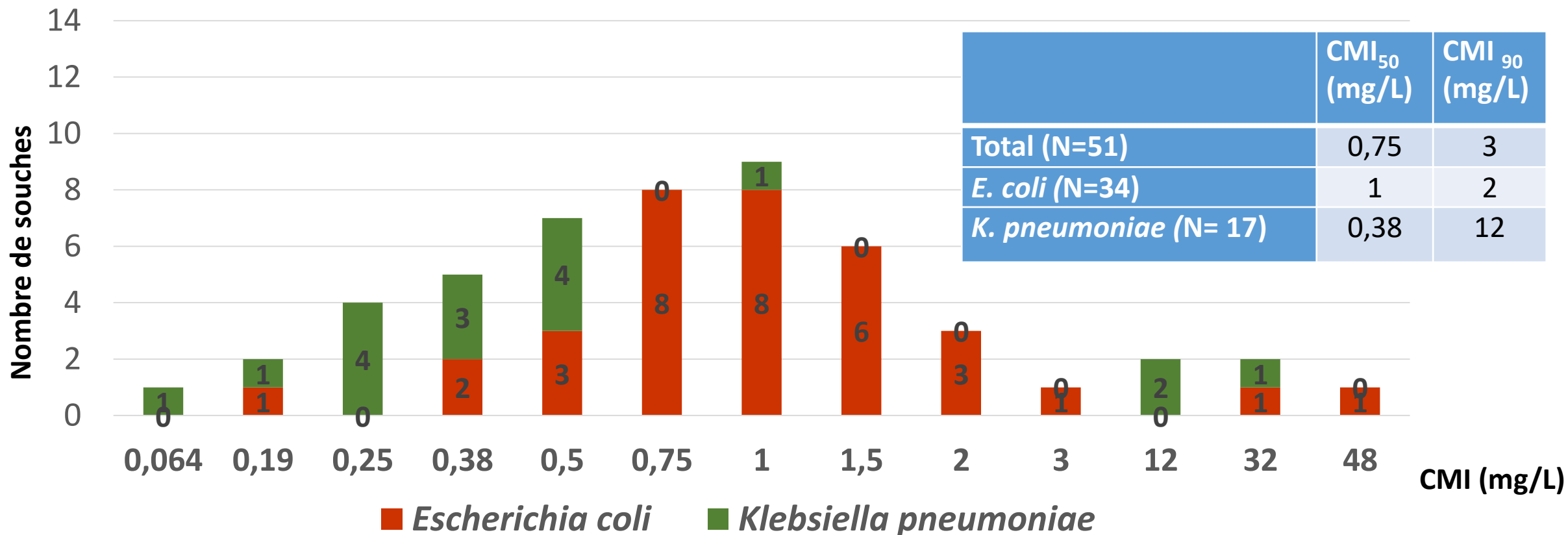
Résultats

➤ Distribution des CMI du céfixime



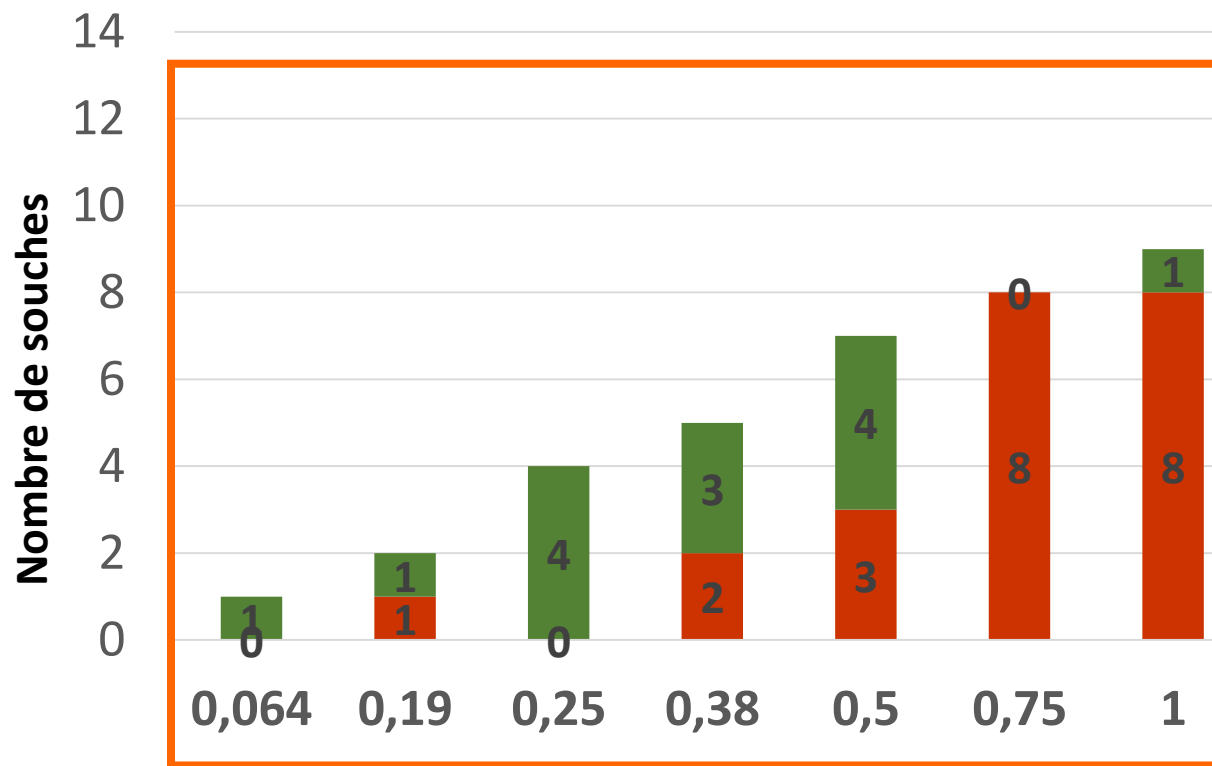
Résultats

➤ Distribution des CMI de l'association amoxicilline-acide clavulanique+ céfixime

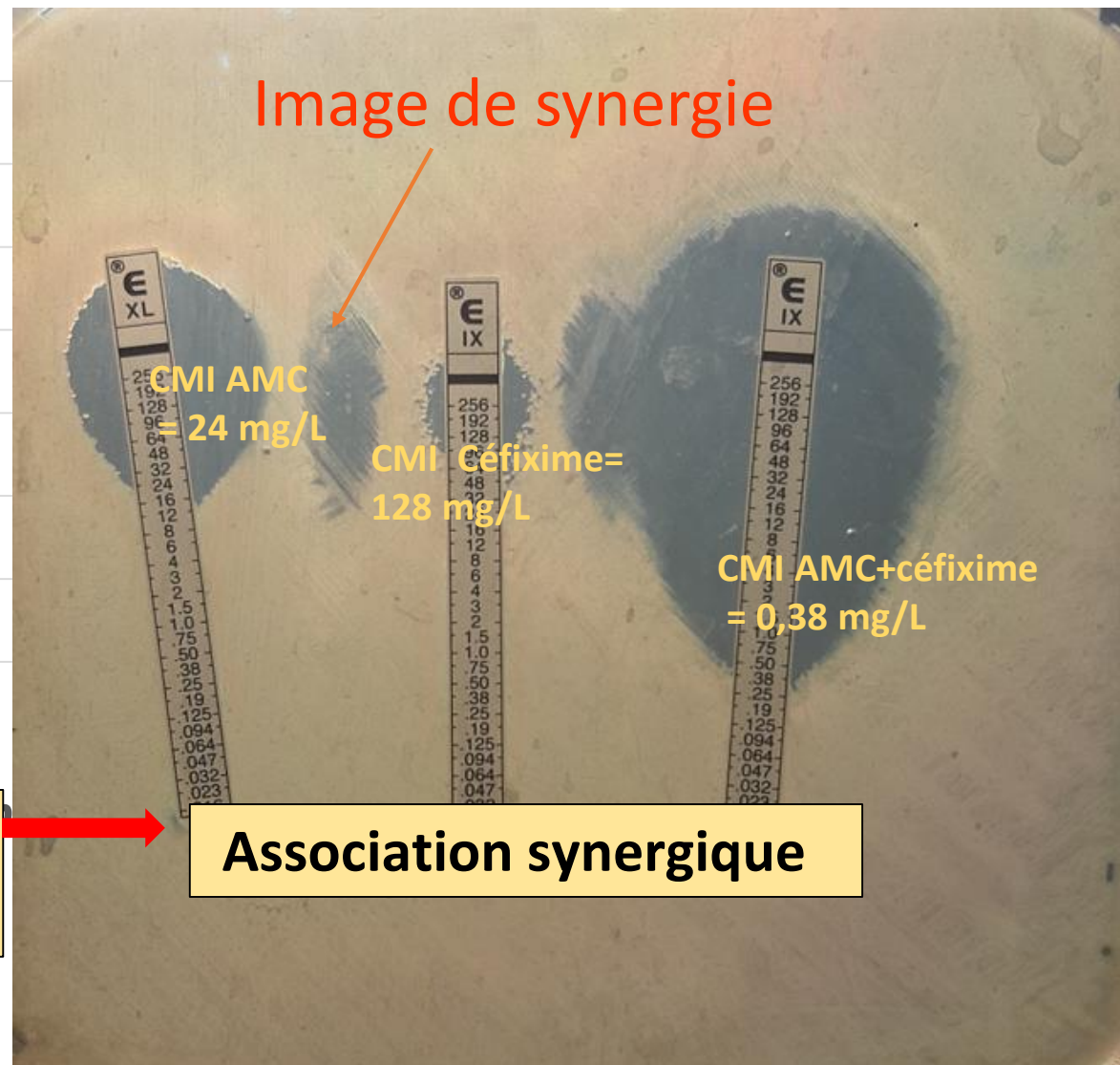


Résultats

➤ Distribution des CMI de l'association amoxicilline-acide clavulanique+ céfixime

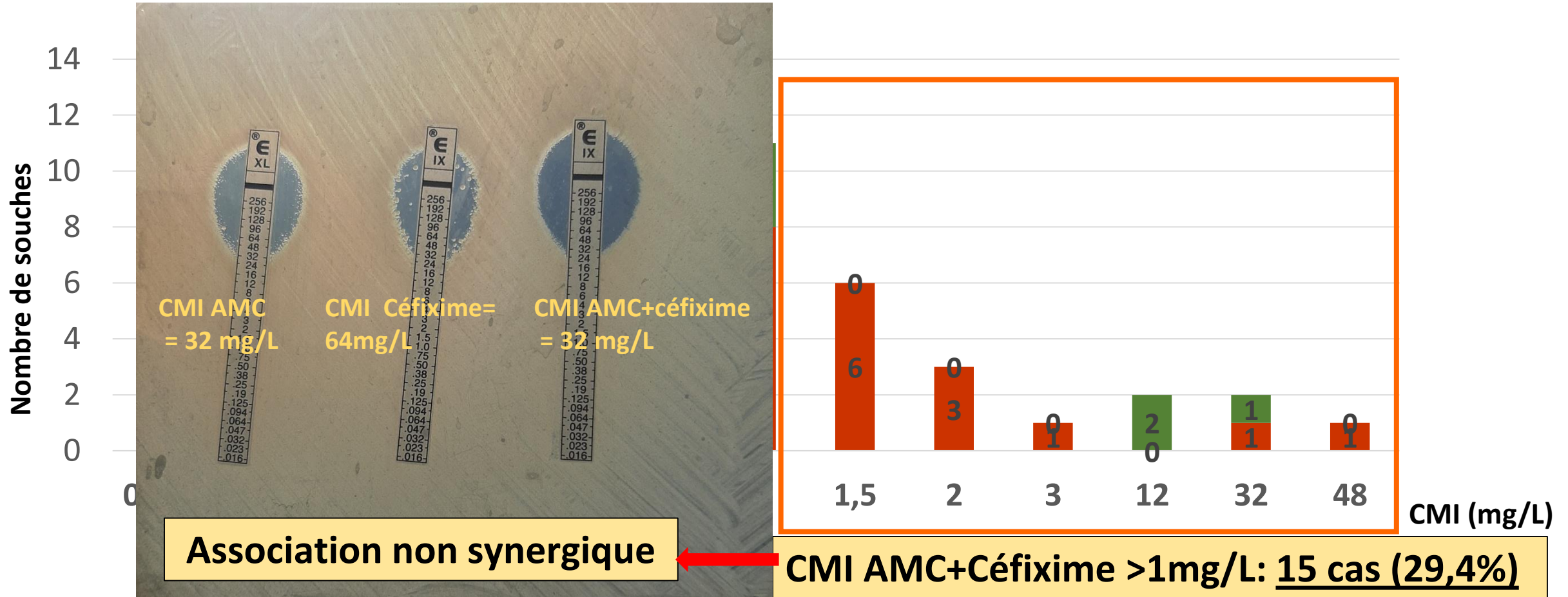


CMI AMC+Céfixime $\leq 1\text{mg/L}$: **36 cas (70,6%)**
FIC index: $\leq 0,5$



Résultats

➤ Distribution des CMI de l'association amoxicilline-acide clavulanique+ céfixime



Conclusion

- Notre étude a mis en évidence une bonne activité de l'association AMC+céfixime sur les entérobactéries BLSE. D'où l'intérêt d'étudier in vitro cette association en cas d'infection urinaire à entérobactéries BLSE et d'introduire cette bithérapie comme alternative thérapeutique par voie orale particulièrement en cas de résistance au cotrimoxazole et à la ciprofloxacine.
 - ↳ Résistance aux antibiotiques
 - ↳ Durée de traitement parentéral
 - ↳ Durée d'hospitalisation



Conclusion

➤ Ces résultats méritent d'être confirmés à l'échelle nationale par une étude prospective chez l'enfant et chez l'adulte avec:

- **Une évaluation de l'efficacité clinique:**

Absence de complications, évolution favorable, absence de rechute après 30 jours

- **Une évaluation de l'efficacité microbiologique :**

Négativité de l'ECBU dans les 30 jours



A microscopic view of numerous blue, rod-shaped bacteria, likely Bacillus subtilis, arranged in various orientations against a dark background. The bacteria have a textured surface and some show flagella. A white rectangular box with a red border is centered over the image, containing the text 'Merci pour votre attention' in red serif font.

Merci pour votre attention